

**Biscarboxamides for treating diseases, and process for their preparation.**

Patent Number: EP0119428

Publication date: 1984-09-26

Inventor(s): NIEMERS EKKEHARD DR; ROSENTERER ULRICH DR; GARTHOFF BERNWARD DR; KNORR ANDREAS DR; STEGELMEIER HARTMUT DR

Applicant(s):: BAYER AG (DE)

Requested

Patent: ☐ EP0119428

Application

Number: EP19840101205 19840207

Priority Number

(s): DE19833305569 19830218




IPC C07C103/30 ; C07C149/23 ; C07D213/75 ; C07D401/12 ; C07D403/12 ; C07D405/12

Classification: ; A61K31/16 ; A61K31/44

EC C07C233/07 ; C07D213/75B2 ; C07D213/75B8 ; C07D213/82I ;

Classification: C07D401/12+241B+213 ; C07D405/12+307B+213

Equivalents: ☐ DE3305569, ☐ DK76684, ☐ JP59163353, ZA8401183**Abstract**

Bis(carboxamide) compounds of the formula  for use in the treatment of diseases, several processes for their preparation according to variant A  or variant B  and medicaments containing bis(carboxamide) compounds as active substance.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭59-163353

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 103/365  
A 61 K 31/16  
31/275  
31/44

識別記号  
A A Y  
A B R  
A B U

庁内整理番号  
7375-4H  
7330-4C  
7330-4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)9月14日

発明の数 4  
審査請求 未請求

C 07 C 103/375  
103/58

7375-4H  
7375-4H ※

(全 17 頁)

⑮ 病気を駆除するためのビスカルボキサミド及びその製法

⑯ 特 願 昭59-24535

⑰ 出 願 昭59(1984)2月14日

優先権主張 ⑱ 1983年2月18日 ⑲ 西ドイツ (DE) ⑳ P 3305569.6

㉑ 発 明 者 ウルリッヒ・ローゼントレータ

⑳ 出 願 人 ドイツ連邦共和国デー5600ブツ  
ベルタル1コンドルベーク23  
バイエル・アクチエンゲゼル  
シャフト

ドイツ連邦共和国レーフェルク  
ーゼン(番地なし)

㉒ 代 理 人 弁理士 小田島平吉

最終頁に続く

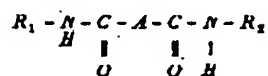
明 細 書

1 発明の名称

病気を駆除するためのビスカルボキサミド及びその製法

2 特許請求の範囲

1 病気を駆除するための式 I



(式中、 $R_1$  は随時ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ 、アルキルメルカプト、それぞれの場合に  $C_1 \sim C_4$ 、ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ 、モノアルキルアミノ、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、ニトロ、シアノ及びトリフルオルメチルからなる群からの同一の又は異なる置換基で置換されていてよいアリール基を被わし、或いは1又は2個の原子が窒素、酸素

又は硫黄であり且つ随時ハロゲン、トリフルオルメチル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ及び  $C_1 \sim C_4$ 、アルキルメルカプトからなる群からの置換基でモノ置換されていてよいヘテロアリール基を表わし、

$R_2$  は分岐鎖アルキル基又はシクロアルキル基を示し、そして

A は直接の結合、アルキレン基、アルケニル基、式  $-CH_2-S-CH_2-$ 、又は  $-CH_2-O-CH_2-$  の基、2個のシクロアルキレン基又は環原子数が5、6の且つ1又は2個の原子が窒素、酸素又は硫黄の2個のヘテロアリール基を示す)

のビス(カルボキサミド)化合物及びその生理学的に許容しうる塩。

2  $R_1$  が随時ハロゲン、トリフルオルメチル、

ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、  
 $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ、  
 $C_1 \sim C_4$ 、アルキルメルカプト及びそれぞれの  
 組合に  $C \sim C$ 、ジアルキルアミノからなる  
 群からの同一の又は異なる置換基でモノ、  
 ジ又はトリ置換されていてよいフェニル基  
 を表わし、或いは1又は2個の原子が窒素、  
 酸素又は硫黄であり且つ随時ハロゲン、ト

リフルオルメチル、ニトロ、シアノ、 $C_1$   
 $\sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ及び  
 $C_1 \sim C_4$ 、アルキルメルカプトからなる群か  
 らの置換基でモノ置換されていてよい環原  
 子数が5又は6のヘテロアリール基を表わ  
 し、

$R_2$  が分枝鎖  $C_1 \sim C_{10}$ 、アルキル基又は  $C \sim$   
 $C_{10}$ 、シクロアルキル基を表わし、そして  
 $A$  が直接の結合、 $C_1 \sim C_4$ 、アルキレン基、

フルオルメチル、 $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1$   
 $\sim C_4$ 、アルコキシ及び  $C \sim C$ 、アルキルメ  
 ルカプトからなる置換基でモノ置換されて  
 いてよいピリジル又はピリミジルを表わし、  
 $R_2$  が分枝鎖  $C_1 \sim C_{10}$ 、アルキル基を表わし、  
 そして

$A$  が直接の結合、 $C_1 \sim C_4$ 、アルキレン又は  
 アルケニレン基を表わし、或いは式  $-CH_2-$   
 $S-CH_2-$ 、又は  $-CH_2-O-CH_2-$  を示し、或  
 いはフェニレン基又はフラン、チオフェン、  
 イミダゾール、ピラジン及びピリジンから

なる群からの2個のヘテロアリール基を表  
 わす、

病気を駆除するための、特許請求の範囲第1項記

載の式1のビス- (カルボキサミド) 化合物及び  
 その生理学的に許容しうる塩。

4.  $R_1$  がフェニル、4-ヒドロキシフェニル、

$C_1 \sim C_4$ 、アルケニル基、2個の  $C_1 \sim C_4$ 、シ  
 クロアルキレン基、式  $-CH_2-S-CH_2-$ 、又  
 は  $-CH_2-O-CH_2-$  の基、2個の  $C_1 \sim C_4$ 、  
 シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_{10}$ 、アリーレン  
 基或いはフラン、チオフェン、イミダゾー  
 ル、オキサゾール、チアゾール、ピラゾー  
 ル、ピラジン及びピリジンからなる群から  
 のヘテロアリール基を表わす、

病気を駆除するための、特許請求の範囲第1項記  
 載の式1のビス- (カルボキサミド) 化合物及び  
 その生理学的に許容しうる塩。

3.  $R_1$  が随時ハロゲン、トリフルオルメチル、  
 $C_1 \sim C_4$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_4$ 、アルコキシ及  
 び  $C_1 \sim C_4$ 、アルキルメルカプトからなる群  
 からの同一の又は異なる置換基でモノ、ジ  
 又はトリ置換されていてよいフェニル基を  
 表わし或いはそれぞれ随時ハロゲン、トリ

2-エトキシフェニル、ピリジル又は6-  
 クロルピリジルを表わし、

$R_2$  がisobutyl-ブチル、2, 2-ジメチルプロ  
 ピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル  
 又は1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピ  
 ルを示し、そして

$A$  が単結合、メチレン、エチレン、ビニレ  
 ン、フェニレン、基  $-CH_2-S-CH_2-$ 、或い  
 はフラン、チオフェン、ピラジン又はピリ  
 ジンからなる群からの2個のヘテロアリー  
 ル基を表わす、

病気を駆除するための、特許請求の範囲第1項記  
 載の式1のビス- (カルボキサミド) 化合物及び

5. 急性及び慢性の虚血性心臓病の予防に対する、  
 高又は低血圧の治療に対する及び脳及び末梢血液  
 流の処置に対する特許請求の範囲第1〜4項記載  
 のビス (カルボキサミド) 化合物。

- a.  $R_1$  が置及したヘテロアリアル基の1つを  
 脱離し、そして  
 $A$  及び  $R_2$  が置及した置換基の定義を有し、  
 但し  
 $R_1$  がトリゾル基を示す場合、 $A$  が単結合  
 を脱離さない、

特許請求の範囲第1〜4項記載の式Iのビス(カルボキサミド)化合物。

7. 特許請求の範囲第1〜4項記載の式(I)の化合物を、少なくとも1種含有する薬剤。

8. 特許請求の範囲第1〜4項記載の式(I)の化合物を、適当ならば通常の助剤及び賦形剤を用いて投与に適当な形に転換する薬剤の製造法。

a. a) 式II



の化合物を、公知の方法により式III



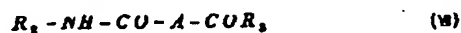
b) 式K



の化合物を式IV又はVのアミンと反応させて式VI  
 又はVII



の化合物を製造し、次いでこの化合物を公知の方法により化合物VIII又はIX



に転化し、そしてこれらの化合物VIII又はIXを式  
 X又はXIのアミンと反応させる、但し

式中、 $A$ 、 $R_1$ 、及び $R_2$ は特許請求の範囲  
 第1〜4及び6項記載と同義であり、

$R_2$ は電子吸引性基を脱離し、そして

$R_1$ は随時塩素、メトキシ、シアノ、ニトロ、フェニル、カルボキシル、カルボキシ

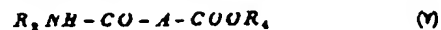
の化合物に転化し、次いでこの化合物IIIを式IV



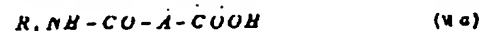
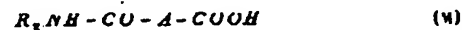
のアミン又は式V



のアミンと反応させて化合物VI又はVII



を製造し、次いで化合物VI又はVIIを公知の方法により式VIII又はIX



のカルボン酸に転化し、次いでこれらの化合物を公知の方法により化合物X又はXI



に転化し、そしてこれらの化合物X又はXIを式  
 XII又はXIIIのアミンと反応させる、或いは

メチル及び/又は4-ニトロフェニルによつてモノ-、ジ-又はトリ-置換されていてもよいアルキル基を脱離す、

ことを特徴とする特許請求の範囲第1〜4及び6項記載の化合物の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、病気の駆除に用いるための式I



のビス(カルボキサミド)化合物、いくつかのその製造法、いくつかの式Iの新規な化合物、及び式Iの化合物を活性化合物として含有する薬剤に関する。

式Iにおいて、

$R_1$ は随時ヘロゲン(例えば弗素、塩素及び臭素)、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C \sim C$ アルキルメルカプト、それぞれの場合

に  $C_1 \sim C_2$ 、ジアルキルアミノ、 $C \sim C$ 。モノアルキルアミノ、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、ニトロ、シアノ及びトリフルオルメチルからなる群からの同一の又は異なる置換基で置換好ましくはモノ、ジ又はトリ置換されていてよい好ましくは炭素数6～10のアリール基例えばフェニル又はナフチルを被わし、或いは1又は2個の原子が窒素、酸素又は硫黄であり且つ随時ハロゲン（例えば弗素、塩素及び臭素）、トリフルオルメチル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルコキシ及び  $C_1 \sim C_2$ 、アルキルメルカプトからなる群からの置換基でモノ置換されていてよい環原子数5又は6の、好ましくはフリル、チオフエニル、ピリル、イミダゾール、ピリジン及びピリミジンからなる群からのヘテロアリール基を被わし、 $R_2$  は好ましくは炭素数4～6の分岐鎖アルキル

基又は好ましくは炭素数6～10のシクロアルキル基を示し、そして

Aは直接の結合、好ましくは炭素数1～5のアルキレン基、好ましくは炭素数2～6のアルケニル基、式  $-CH_2-S-CH_2-$  又は  $-CH_2-O-CH_2-$  の基、好ましくは炭素数4～6の2個のシクロアルキレン基、好ましくは炭素数4～6の2個のシクロアルケニル基、好ましくは炭素数6又は7の2個のシクロアルケニル基、好ましくは炭素数6～10のアリーレン基、好ましくは炭素数8～10のアラルキレン基、或いは環原子数が5～6の且つ1又は2個の原子が窒素、酸素又は硫黄の、好ましくはフラン、チオフエニル、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピラジン及びピリジンからなる群からの2個のヘテロアリール基を示す。

本発明は式1の化合物の生理学的に許容しうる塩にも関する。

これらの塩の例は、塩酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、ナトリウム硫酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩及び乳酸塩である。

特に興味ある式1の化合物は、

$R_1$  が随時ハロゲン（例えば弗素、塩素及び臭素）、トリフルオルメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキルメルカプト及びそれぞれの場合に  $C_1 \sim C_2$ 、ジアルキルアミノからなる群からの同一の又は異なる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されていてよいフェニル基を被わし、或いは1又は2個の原子が窒素、酸素又は硫黄であり且つ随時ハロゲン（弗素、塩素及び臭素）、トリフルオルメチル、ニトロ、

シアノ、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルコキシ及び  $C_1 \sim C_2$ 、アルキルメルカプトからなる群からの置換基でモノ置換されていてよい環原子数が5又は6のヘテロアリール基を被わし、

$R_2$  が分岐鎖  $C_1 \sim C_2$ 、アルキル基又は  $C_1 \sim C_2$ 、シクロアルキル基を被わし、そして

Aは直接の結合、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキレン基、 $C_1 \sim C_2$ 、アルケニル基、2個の  $C_1 \sim C_2$ 、シクロアルキレン基、式  $-CH_2-S-CH_2-$  又は  $-CH_2-O-CH_2-$  の基、2個の  $C_1 \sim C_2$ 、シクロアルケニル基、 $C_1 \sim C_2$ 、アリーレン基或いはフラン、チオフエニル、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピラジン及びピリジンからなる群からのヘテロアリール基を被わす、  
もの及びその生理学的に許容しうる塩である。

特に指し示る式1の化合物は、

$R_1$  が随時ハロゲン（例えば弗素、塩素及び臭

基)、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルコキシ及び $C_1 \sim C_2$ 、アルキルメルカプトからなる群からの同一の又は異なる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されていてよいフェニル基を表わし或いはそれぞれ随時ハロゲン

(例えば弗素及び塩素)、トリフルオルメチル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルキル、 $C_1 \sim C_2$ 、アルコキシ及び $C_1 \sim C_2$ 、アルキルメルカプトからなる置換基でモノ置換されていてよいピリジル又はピリミジルを表わし、

$R_2$  が分岐鎖 $C_2 \sim C_4$ 、アルキル基を表わし、そして

A が直鎖の結合、 $C_2 \sim C_4$ 、アルキレン又はアルケニレン基を表わし、或いは式 $-CH_2-S-CH_2-$ 又は $-CH_2-U-CH_2-$ を示し、或いはフェニレン基又はフラン、チオフェン、イミダゾール、ピラジン及びピリジンからなる群からの2個の

ヘテロアリアル基を表わす、

もの及びその生理学的に許容しうる塩である。

特に言及しうる式 I の化合物は、

$R_1$  がフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-エトキシフェニル、ピリジル又は6-クロルピリジルを表わし、

$R_2$  が1,4-ブチル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル又は1,1,2,2-テトラメチルプロピルを示し、そして

A が単結合、メチレン、エチレン、ビニレン、フェニレン、基 $-CH_2-S-CH_2-$ 或いはフラン、チオフェン、ピラジン又はピリジンからなる群からの2個のヘテロアリアル基を表わす、

もの及びその生理学的に許容しうる塩である。

次の通は特に言及しうる；

a)  $R_1$  に対して：フェニル、ナフチル、メチル、

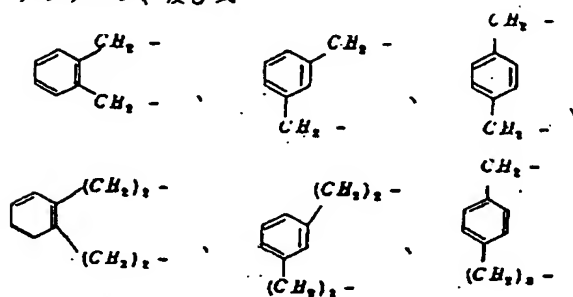
フェニル、*n*-ブチルフェニル、メトキシフェニル、エトキシフェニル、(*n*-ブトキシ)フェニル、(メチルチオ)フェニル、(*n*-ブチルチオ)フェニル、(ジメチルアミノ)フェニル、(ジブチルアミノ)フェニル、(メチルアミノ)フェニル、(ブチルアミノ)フェニル、クロルフェニル、ブロムフェニル、フルオルフェニル、クロル-(メチル)フェニル、ジメチルフェニル、(ヒドロキシ)-(メチル)フェニル、(メルカプト)-(メチル)フェニル、トリメチルフェニル、クロルメトキシフェニル、ジクロルフェニル、トリクロルフェニル、クロル-ニトロフェニル、メチルニトロフェニル、クロル-(トリフルオルメチル)フェニル、ジ(トリフルオルメチル)フェニル、エチル-(メチル)フェニル、ジクロルメトキシフェニル、クロル(メチルチオ)フェニル、(ヒドロキシ)-(メチル)フェニル、クロル-

ヒドロキシフェニル、ジメトキシフェニル、ジエトキシフェニル及びクロル-ジメトキシフェニル；

b)  $R_2$  に対して：1,4-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1,1,3-トリメチルブチル、1,1-ジエチルプロピル、1,1-ジエチルブチル、1,1,2-トリエチルブチル、1,1,2,2-テトラメチルプロピル、シクロヘキシル、シクロオクタール及びアダマンチル；及び

c) A に対して：メチレン、エチレン、エチリデン、プロピレン、プロピリデン、トリメチレン、インプロピリデン、ブチリデン、エチルエチレン、S-メチルトリメチレン、テトラメチレン、1,2-ジメチルエチレン又は2-メチルトリメチル

エチレン、ビニレン、プロベニレン、ブテニレン、  
ペンテニレン、アタジエニレン、ペンタジエニレン、  
シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロブ  
タン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シ  
クロペンテン、シクロヘプタジエン、シクロヘプ  
タトリエン、フエニレン、トリレン、キシレン、  
ナフタレン、及び式



のアラルキレン。

次の化合物は例として言及しうる：

1.  $N$ -フェニル- $N'$ -(1, 2, 2-トリメチ  
ルプロピル)-オキサミド

コール酸アミド

10.  $N$ -フェニル- $N'$ -(1, 2, 2-トリメ  
チルプロピル)-フタラミド
11.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(1,  
2, 2-トリメチルプロピル)-フタラミド
12.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(2,  
2-ジメチルプロピル)-フタラミド
13.  $N$ -フェニル- $N'$ -(1, 2, 2-トリメ  
チルプロピル)-テレフタラミド
14.  $N$ -(2-エトキシ)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-テレフタラミド
15.  $N$ -(2-エトキシ)- $N'$ -(2, 2-ジ  
メチルプロピル)-テレフタラミド
16.  $N$ -フェニル- $N'$ -(1, 2, 2-トリメ  
チルプロピル)-イソフタラミド
17.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(1,  
2, 2-トリメチルプロピル)-イソフタラ

2.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(1,  
2, 2-トリメチルプロピル)-オキサミド
3.  $N$ -フェニル- $N'$ -(1, 2, 2-トリメチ  
ルプロピル)-フマラミド
4.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(1,  
2, 2-トリメチルプロピル)-フマラミド
5.  $N$ -フェニル- $N'$ -(2, 3, 3-トリメチ  
ルプロピル)-サクシンアミド
6.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(1,  
2, 2-トリメチルプロピル)-サクシンア  
ミド
7.  $N$ -フェニル- $N'$ -(2, 2-ジメチルプロ  
ピル)-サクシンアミド
8.  $N$ -フェニル- $N'$ -(1, 2, 2-トリメチ  
ルプロピル)-チオジグリコール酸アミド
9.  $N$ -(2-エトキシフェニル)- $N'$ -(1,  
2, 2-トリメチルプロピル)-チオジグリ

ミド

18.  $N$ -(4-ヒドロキシフェニル)- $N'$ -(  
1, 2, 2-トリメチルプロピル)-フタ  
ラミド
19.  $N$ -(3-ピリジル)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-オキサザミド
20.  $N$ -(4-ピリジル)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-オキサザミド
21.  $N$ -(3-ピリジル)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-フマラミド
22.  $N$ -(3-ピリジル)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-サクシンアミド
23.  $N$ -(4-ピリジル)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-サクシンアミド
24.  $N$ -(3-ピリジル)- $N'$ -(1, 2, 2-  
トリメチルプロピル)-チオジグリコール  
酸アミド

25.  $N - (4 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{チオジグリコール}$   
 酸アミド

26.  $N - (3 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{フタラミド}$

27.  $N - (3 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{テレフタラミド}$

28.  $N - (4 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{テレフタラミド}$

29.  $N - (3 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{イソフタラミド}$

30.  $N - (4 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{イソフタラミド}$

31.  $N - (6 - \text{クロル} - 3 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{フタラミド}$

32.  $N - (3 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{フタラミド}$

本発明は、更に

$R_1$  が言及したヘテロアリアル基の1つを表わし、そして

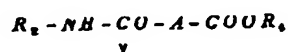
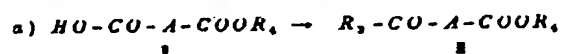
$A$  及び  $R_2$  が言及した置換基の定義を有し、但し

$R_1$  がピリジル基を示す場合、 $A$  が単結合を挟み、

新規な式1の化合物に関する。

記述する式1の化合物は、例えば次の方法の如く、  
 媒  $A$  によつて得ることができる：

媒  $A$  は次の方程式で特徴づけられる：



-トリメチルプロピル) - フランジカルボキサミド

33.  $N - (4 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{ピラジン} - 2, 3 - \text{ジカルボキサミド}$

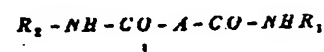
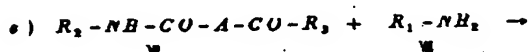
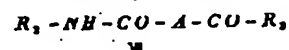
34.  $3 - [N - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{カルバモイル}] - \text{ピリジン} - 2 - \text{カルボン酸} N - (3 - \text{ピリジル}) - \text{アミド}$

35.  $2 - [N - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{カルバモイル}] - \text{ピリジン} - 3 - \text{カルボン酸} N - (3 - \text{ピリジル}) - \text{アミド}$

特に言及しうる化合物は次の通りである：

1.  $N - (4 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{チオジグリコール酸アミド}$

2.  $N - (3 - \text{ピリジル}) - N' - (1, 2, 2 - \text{トリメチルプロピル}) - \text{フタラミド}$



式中、 $A$ 、 $R_1$ 、及び  $R_2$  は上述と同義である。

$R_2$  はカルボン基を活性化するのにペプチド化学では通常である如き電子吸引性基を挟むす (*Houben-Weyl* 15/2 (1974) ; 及び *Schröder, Lübke, The Peptides*, 第1巻 (1965) ) 。

$R_1$  は随時塩素、メトキシ、シアノ、ニトロ、フェニル、カルボキシ、カルボキシメチル及び4-ニトロフェニルからなる群からの1~3個の基を有する、好ましくは炭素数1~4の直鎖又は分岐アルキル基、特にメチル、エチル、プロピル、



1-ブチル、2,2-ジクロロエチル、メトキシメチル、シアノメチル、ニトロメチル、フェニルメチル、ジフェニルメチル、カルボキシメチル、メチルカルボキシメチル、4-ニトロフェニルメチル、2-シアノエチル、2-クロロエチル及び2-ニトロエチルを換わす。

工程⑥において、アミン(Ⅳ)及び(Ⅴ)が工程⑤で交換できるならば、一般式(Ⅳ)のアミンを一般式(Ⅴ)のアミンの代りに使用してもよい。

触媒Ⅰの場合、工程⑥において一般式(Ⅳ)の化合物を得るためのカルボン酸(Ⅲ)の活性化は文献に記述された方法で行なわれる(Houben-Weyl 15/2 (1974))。

工程⑥においては、この反応性カルボン酸誘導体(Ⅲ)を一般式(Ⅳ)のアミンと、好ましくは-70〜40℃、特に-70〜5℃で反応させる。反応は塩基、例えばトリエチルアミン、エチルジイソブ

れる。

アミンⅣ又はⅤの、活性化されたカルボン酸誘導体(Ⅲ)に対するモル比は、この反応の場合10:1〜0.1:1の範囲内で変えることができる。反応は好ましくは2:1〜0.5:1の範囲内で行なわれる。

工程⑥では、一般式(Ⅳ)又は(Ⅴa)の化合物を一般式(Ⅳ)又は(Ⅴa)のカルボン酸に転化する。この結果化合物(Ⅳ)又は(Ⅴa)が加水分解される。加水分解反応は、アルコール性溶媒、例えばメタノール又はエタノール中或いは水及び不活性な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン又はテトラヒドロフラン中において、塩基、例えばアルカリ金属ヒドロキシド又はアルカリ土類金属ヒドロキシド例えば水酸化ナトリウム又は水酸化マグネシウム、アルカリ金属炭酸塩例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、或いはアルカ

ロビルアミン、N-メチルモルフォリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又はN,N-ジメチルアニリンの存在下に行なうことができる。

可能な溶媒は次の通りである：塩素化炭化水素例えば塩化メチレン、クロロホルム及び1,2-ジクロロエタン、エーテル例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン及び1,2-ジメトキシエタン、芳香族炭化水素例えばベンゼン又はトルエン、及びアセトニトリル、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル磷酸トリアミド、ピリジン、酢酸エチル及びアセトン。

反応は不活性な気体雰囲気例えば窒素、二酸化炭素又はアルゴン下に行なうことができるが、一般に空気下で行なわれる。

反応は常圧下に行なうことができるが、昇圧下に行なってもよい。一般にそれは減圧下に行なわ

り金属アルコキシド例えばナトリウムメチレート又はカリウムtert-ブチレートが存在下に溶媒又は溶媒混合物の沸点まで加熱することによつて行なわれる。

工程⑥では、工程⑥で得た化合物(Ⅳ)又は(Ⅴa)を文献に記述されている方法によつて化合物(Ⅳ)又は(Ⅴa)に活性化する(Houben-Weyl 15/2 (1974)及びこれに引用された参考文献)。

得られた化合物(Ⅳ)又は(Ⅴa)を、-70〜40℃、特に-60〜10℃で一般式(Ⅳ)又は(Ⅴ)のアミンと反応させる。この反応は、塩基例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルフォリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又はN,N-ジメチルアニリンの存在下に行なうことができる。反応に可能な溶媒は次の通りである：塩素化炭化水素例えば塩化メチレン、クロロホルム及び1,2-ジクロロエ

タン、エーテル例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン及び1,2-ジメトキシエタン、芳香族炭化水素例えばベンゼン及びトルエン、及びアセトニトリル、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド、ピリジン、酢酸エチル及びアセトン。

反応は常圧下に行なうことができるが、昇圧下に行なつてもよい。一般に反応は常圧下に行なわれる。

アミンⅢと反応性カルボン酸誘導体Ⅳのモル比はこの反応の場合10:1~0.1:1の範囲内で変えることができる。反応は好ましくは2:1~0.5:1の範囲内で行なわれる。

一般式(Ⅱ)及び(Ⅲ)の化合物は、蓋然の意味に依存して次の種類の物質に属し、そして公知であり或いは公知の方法で製造することができる：エトキシカルボニル-及びジエトキシカルボニル-メ

チルエステル、2-オキソ-プロピルエステル、2-ジエチルアミノエチルエステル、ブロムメチルエステル、シアノメチルエステル、アミノカルボニルメチルエステル、プロパギルエステル、グリコール酸エステル、リボシルエステル、フェニルエステル、ニトロフェニルエステル、ジニトロフェニルエステル、ジクロル-ニトロフェニルエステル、トリクロルフェニルエステル、ペンタクロルフェニルエステル、ペンタフルオールフェニルエステル、4-メチルスルホニルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、4-シアノフェニルエステル、キノル-8-イルエステル、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリルエステル、ピリド-3-イルエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、4-ニトロ-グアイアシルエステル、4-ジメチルアミノフェニルエステル、4-アミノスルホニル

フェニルエステル、4-(アセチルアミノスルホニル)-フェニルエステル、4-プロピオニルフェニルエステル、ビニルエステル、1-メチル-2-アセチルビニルエステル、2,2-ジフェニルビニルエステル、2-シアノ-2-フェニルビニルエステル、メトキシメチルエステル、テトラヒドロピラン-2-イルエステル、1-メトキシビニルエステル、1-エトキシビニルエステル、ジメチルアミノビニルエステル、N,N'-ジシクロヘキシルラクタムエステル、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-ラクタムエステル、2-ヒドロキシピリジルエステル、O-アシル-N,N-ジメチルヒドロキシルアミン、O-アシル-N,N-ジベンジルヒドロキシルアミン、(N-ヒドロキシピペリジン)エステル、O-アシル-N-イソプロピリデン-ヒド

ロキシルアミン、(N-ヒドロキシ-ピペロアミド)エステル、(N-ヒドロキシ-ベンズアミド)エステル、(1,2-ジヒドロピリドン-1-イル)エステル、(N-ヒドロキシ-サクシニミド)エステル、(N-ヒドロキシグルタルイミド)エステル、(N-ヒドロキシフタリミド)エステル、(N-ヒドロキシキノリン酸イミド)エステル、O-メチル-炭酸無水物、O-エチル炭酸無水物、O-イソブチル炭酸無水物、O-ベンジル炭酸無水物、O-フェニル炭酸無水物、2-エチル酤酸無水物、2,2-ジメチルプロピオン酸無水物、ジフェニル酢酸無水物、安息香酸無水物、4-メトキシ安息香酸無水物、O,O-ジベンジル燐酸無水物、O,O-ジ-(4-ニトロベンジル)-燐酸無水物、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物、4-メチルベンゼンスルホン酸無水物、4-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、

4-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、トリフルオルメチルスルホン酸無水物、スルホン酸無水物、4-メトキシベンゼンスルホン酸無水物、トリフルオルメチルスルホン酸無水物、ノナフルオルブチルスルホン酸無水物、フェニルチオエステル、4-ニトロフェニルチオエステル、フェニルキレノエステル、カルボン酸アジド、カルボン酸イミダゾール、カルボン酸1,2,4-トリアゾリド、カルボン酸1,2,4-オキサジアゾリン-5-オン、カルボン酸クロライド、カルボン酸プロマイド、カルボン酸ヨウダイド及びカルボン酸シアナイド。

式Ⅳ及びⅤのアミンは公知である。

式Ⅳの次のアミンを言及することができる：  
 1-ブチルアミン、1,1-ジメチルプロピルアミン、2,2-ジメチルプロピルアミン、1,2,2-トリメチルプロピルアミン、1,1-ジメチ

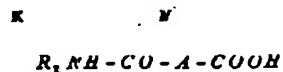
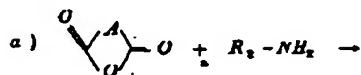
ルブチルアミン、1,1,2-トリメチルプロピルアミン、1-エチル-1-メチルプロピルアミン、1,1,3-トリメチルブチルアミン、1,1-ジエチルプロピルアミン、1,1-ジエチルブチルアミン、1,1,2-トリエチルブチルアミン及び1,1,2,2-テトラメチルプロピルアミン。

式Ⅴの次のアミンも言及することができる：  
 アニリン、ナフチルアミン、アミノ-( $\pi$ -ブチル)ベンゼン、アミノ-(メトキシ)ベンゼン、アミノ-(エトキシ)ベンゼン、アミノ-( $\pi$ -ブトキシ)ベンゼン、アミノ-(メチルチオ)ベンゼン、アミノ-( $\pi$ -ブチルチオ)ベンゼン、アミノ-(ジメチルアミノ)ベンゼン、アミノ-(ジブチルアミノ)ベンゼン、アミノ-(メチルアミノ)ベンゼン、アミノ-( $\pi$ -ブチルアミノ)ベンゼン、アミノ-クロルベンゼン、アミノ-ブロムベ

ンゼン、アミノ-フルオルベンゼン、アミノ-クロル-メチルベンゼン、アミノ-ジメチルベンゼン、アミノ-ヒドロキシ-メチルベンゼン、アミノ-メルカプト-メチルベンゼン、アミノ-トリメチルベンゼン、アミノ-クロル-メトキシベンゼン、アミノ-ジクロルベンゼン、アミノトリクロルベンゼン、アミノ-クロル-ニトロベンゼン、アミノ-メチル-ニトロベンゼン、アミノ-クロル(トリフルオルメチル)ベンゼン、アミノ-ビス(トリフルオルメチル)ベンゼン、アミノ-エチル-メチルベンゼン、アミノ-ジクロル-メトキシベンゼン、アミノ-クロル-メチルチオベンゼン、アミノ-ヒドロキシ-メチルベンゼン、アミノ-クロル-ヒドロキシベンゼン、アミノ-ジメトキシベンゼン、アミノ-ジエトキシベンゼン及びアミノ-クロル-ジメトキシベンゼン。

4. 本方法の原料Bは次の方式で得られ

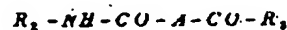
る：



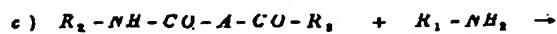
Ⅳ



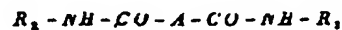
Ⅴ



Ⅵ



Ⅶ



Ⅰ

原料Bの工程④及び⑤は原料Aの工程④及び⑤に相当する。

工程a)においては、一般式(Ⅳ)の環式無水物

を、不活性な溶媒、例えば塩素化炭化水素例えば塩化メチレン、クロロホルム又は1,2-ジクロロエタン、エーテル例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は1,2-ジメトキシエタン、又は芳香族炭化水素例えばベンゼン又はトルエン中或いはアセトニトリル、ニトロメタン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチル燐酸トリアミド、ピリジン、酢酸エチル又はアセトン中において、一般式 (Ⅱ) 又は (Ⅲ) のアミンと $-20 \sim +60^{\circ}\text{C}$ 、特に $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で反応させる。

反応は塩基例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、*N*-メチルモルフォリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又は*N*, *N*-ジメチルアニリンの存在下に行なうことができる。

反応は常圧下に行なうことができるが、昇圧下

に行なつてもよい。一般に、反応は常圧下に行なわれる。

アミン (Ⅱ) 及び (Ⅲ) は本方法の工程において交換することができる。

アミンⅡ又はⅢの、環式カルボン酸無水物Ⅳに対するモル比は、この反応の場合10:1~1:1の範囲内で変えることができる。反応は好ましくは2:1~0.5:1の範囲内で行なわれる。

出発物質として使用されるアミン、ジカルボン酸及びジカルボン酸無水物は公知であり、及び/又は容易に製造することができる (Houben-Weyl 8 (1952); Sandier, Kato, Organic Functional Group Preparations, 第1及び2巻 (1972); Patei, The Chemistry of Functional Groups, 補遺 B: The chemistry of acid derivatives, 第1部 (1979); Anschütz, Biermann,

*Liebigs Annalen* 273, 68;

*Wegscheider, Perndanner, Anspitzer,*

*Monatshefte für Chemie* 31, 1258; 及び

*Cohen, De Pennigton, J. Chem. Soc.*

113, 63)。

式1の化合物は、広い且つ種々の薬理作用範囲と長くほど長い作用期間とを有し、従つて病気の駆除に特に適当である。

詳細には、次の主な作用を動物実験で示すことができた：

1 尿管の平滑筋の緊張力 (tone) が本化合物の作用により著しく減じられる。この尿管-鎮痙作用 (vascular-spasmolytic) は全尿管系に及び得るか、或いは外接した (circumscribed) 尿管領域 (例えば中枢神経系) において多少隔離して現れる。それ故に本化合物は尿管の治療剤として特に適当である。

2 本化合物は普通緊張型 (normotonic) 及び高度緊張型 (hypertonic) の動物の血圧を低下させ、従つて抗高血圧剤として使用することができる。

3 本化合物のいくつかは血圧を上昇させる。

これらの性質に基づくと、本発明による化合物は、広い意味において急性及び慢性の虚血性心臓病の予防に、高い又は低い血圧の治療に、そして脳及び末梢の血液流の調節の処置に適当である。

新規な活性化合物は、公知の方法により通常の処方物、例えば錠剤、カプセル剤、糖衣錠、丸薬、顆粒剤、エロゾル、シロップ、乳剤、懸濁剤及び酏液剤に、不活性な無毒性の製薬学的に適切な賦形剤又は溶媒を用いて転化することができる。治療学的に活性な化合物は、それぞれの場合全混合物の約0.5~90重量%の濃度で、即ち指示された投薬範囲を達成するのに十分な量で存在すべ

きてある。

処方物は随時乳化剤及び／又は分散剤を用いて、活性化合物を溶媒及び／又は賦形剤で伸張することによつて製造され、例えば水を希釈剤として用いる場合、有機溶媒を補助溶媒として随時使用してもよい。

言及しうる補助物質の例は次の通りである：水無毒性の有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば南京豆油、ゴマ油）、アルコール（例えばエチルアルコール及びグリセロール）及びグリコール（例えばプロピレングリコール及びポリエチレングリコール）、固体の賦形剤、例えば天然の鉱物粉末（例えばカオリン、アルミナ、タルク及びチヨーク）、合成の鉱物粉末（例えばサトウキビの糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪族アルコ

ールエーテル、アルキルスルホネート及びアールスルホネート）、分散剤（例えばリグニン、亜硫酸塩懸液、メチルセルロース、炭粉及びポリビニルピロリドン）及び潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）。

投与は通常の方法で、好ましくは経口的又は非経口的に、特に舌下の又は膀胱内に行なわれる。経口的に使用する場合、錠剤は勿論上述した賦形剤の他に、添加剤例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カリウム及び磷酸二カルシウムを、種々の異なる物質、例えば炭粉好ましくはジャガイモの澱粉、ゼラチンなどと一緒に含有してもよい。更に錠剤を製造する場合には、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクも共用することができる。経口的使用が意図された水性懸濁剤及び／又はエリキサー剤の場合、

本活性化合物は上述の補助物質の他に種々の風味改良剤と混合してもよい。

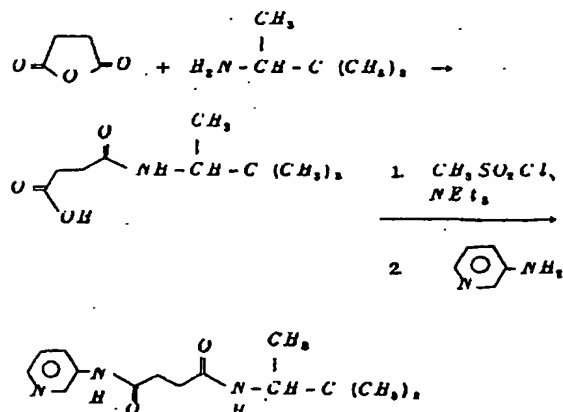
非経口的使用の場合、適当な賦形剤を用いることにより、活性化合物の溶液が使用できる。

一般に効果的な成果を得るために、静脈内投与の場合には0.001～10mg、特に0.05～5mg/kg体重/日の量、そして経口投与の場合には、0.05～20mg、特に0.5～5mg/kg体重/日の量を投与することが有利であることがわかった。

しかしながら、時には上記の投薬量からはずれる必要があり、殊に実験動物の体重或いは投与方法の本質の関数として、並びに動物の種類及びその薬剤に対する個々の反応、及び投与を行なう時期及び間隔の関数としてそうすることが必要である。かくして或る場合には上記の最少投薬量より少ない量を用いて十分であり、一方他の場合には所望の成果を得るために上記の上限を超えなければならぬ場合も起るであろう。多量に投与する場合には、1日に数回に分けて投与することが有利である。人間医薬及び獣医薬として同一の投薬量を用いることが考えられる。この場合にも、一般的な意味において上の記述が当てはまる。

次の実施例は本発明を例示する：

#### 実施例1（型様B）

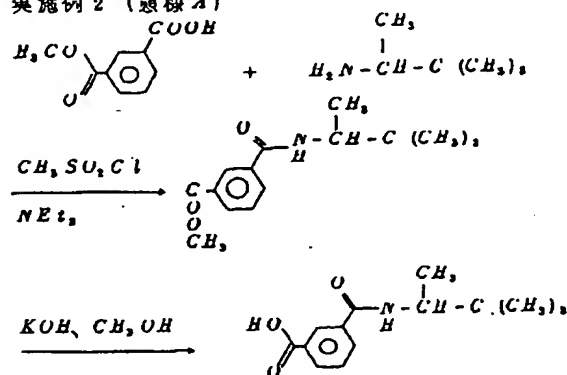


*N* - (3 - ピリジル) - *N'* - (1, 2, 2 - トリ  
メチルプロピル) - サクシンアミド

無水コハク酸 10 g を酢酸エチル 150 ml に溶  
解し、酢酸エチル 150 ml 中 3, 3 - ジメチル -  
2 - ブチルアミン 10 g を添加した。混合物を室  
温で 2 時間攪拌した後、溶媒を真空下に留去した。  
このようにしてコハク酸モノ - (1, 2, 2 - ト  
リメチルプロピル) アミン 20 g を油として得た。  
これを塩化メチレン 100 ml に溶解し、トリエチ  
ルアミン 20 g を添加し、混合物を - 50℃ まで  
冷却した。塩化メチレン 10 ml 中メタンスルホン  
酸クロライド 10 g をこの温度で滴々に添加した。  
続いて反応混合物を - 50℃ で 30 分間攪拌し、  
次いで塩化メチレン 30 ml 中 3 - アミノピリジン  
9.4 g を添加した。このバッチを室温で更に 16  
時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化メチレン  
で 3 回抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリ

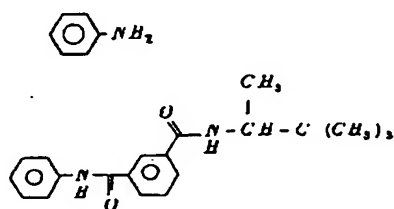
ウムで乾燥し、蒸発させた。残液を、塩化メチレ  
ン/メタノール 95/5 を流出剤として用いるシ  
リカゲルのクロマトグラフィーに供した。生成物  
を含有する画分は蒸発後に結晶化した。次いでこ  
れをエーテル中に懸濁させた後、結晶を吸引濾別  
した。この結果融点 130 ~ 133℃ の表題の化  
合物 15 g (理論収量の 54%) を得た。

実施例 2 (題標 A)



1  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NEt}_3$

2



*N* - フェニル - *N'* - (1, 2, 2 - トリメチルプロ  
ピル) - イソフタラミド

モノメチルイソフタレート 16.8 g を塩化メチ  
レン 200 ml に溶解し、トリエチルアミン 20 g  
を添加した。次いで塩化メチレン 10 ml 中メタ  
ンスルホン酸クロライド 10 g を - 50℃ で滴々に  
添加した。続いてこの混合物を - 50℃ で 30 分  
間攪拌し、次いで塩化メチレン 20 ml 中 3, 3 -  
ジメチル - 2 - ブチルアミン 1.0 g を添加した。  
混合物を室温で 16 時間攪拌した後、これを 2 N

硫酸で 3 回及び炭酸水素ナトリウム溶液で 3 回抽  
出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発  
させた。この結果、淡黄色の油状のイソフタル酸  
メチルエステル - (1, 2, 2 - トリメチルプロ  
ピル) アミド 12.5 g を得た。この生成物をエタ  
ノール 200 ml に溶解し、45%  $\text{NaOH}$  40 ml を  
添加した。反応混合物を室温で 10 時間放置し、  
次いで水 1 L で希釈し、塩化メチレンで 2 回抽出  
した。水性相を 2 N 硫酸で酸性にし、塩化メチ  
レンで 3 回抽出した。試液の有機相を一緒にし、硫  
酸ナトリウムで乾燥した。蒸発後、白色の結晶の、  
融点 210 ~ 212℃ を有するイソフタル酸モノ  
 - (1, 2, 2 - トリメチルプロピル) アミド 1  
2.9 g を得た。この酸 12.9 g を塩化メチレン 1  
00 ml に溶解し、トリエチルアミン 10.5 g を添  
加した。塩化メチレン 10 ml 中メタンスルホン酸  
クロライド 5.4 g を - 50℃ で滴々に添加した。

続いて混合物を $-50^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、次いで塩化メチレン5ml中アニリン4.8gを添加した。抽出物を室温で16時間攪拌し、反応混合物を2-N 碱液で2回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。結晶の残液をエーテルに溶解させ、吸引分別した。この結果融点 $216\sim 218^{\circ}\text{C}$ の発熱の化合物1.25g (理論収率の74%)を得た。

## 実施例3～35

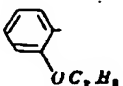



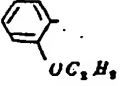

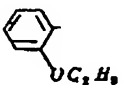



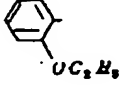

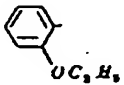
一般式1の異なる化合物の製造を下表1に例示する。その実施例の生成物を製造するための反応の概要を「方法」の欄に示す。この場合上記実施例の対応する方法を参照して化合物の製造を行なった。




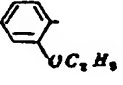












第1表

| $R_1 - \underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}} - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{A}}} - \underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{N}}} - R_2$ |                                      |       |   |    |        |                           |
|---|--------------------------------------|-------|---|----|--------|---------------------------|
| 実施例番号   | A                                    | $R_1$ | $R_2$   | 方法 | 収率 (%) | 融点 ( $^{\circ}\text{C}$ ) |
| 3   | 直接の結合                                |       | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | B  | 17     | 116-118                   |
| 4   | 直接の結合                                |       | '   | B  | 21     | 96-98                     |
| 5   |                                      |       | '   | B  | 42     | 205-210                   |
| 6   |                                      |       | '   | B  | 35     | 242-244                   |
| 7   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          |       | '   | A  | 56     | 183-189                   |
| 8   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          |       | '   | A  | 60     | 152-153                   |
| 9   | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          |       | $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$  | A  | 38     | 162                       |
| 10  | $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ |       | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | A  | 38     | 88-90                     |

第1表 (つづき)















| 実施例番号 | A   | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>  | 方法 | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-------|---|--|---|----|--------|---------|
| 11    | $-CH_2-S-CH_2-$   |   | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH-C(CH_3)_2 \end{array}$ | A  | 42     | 78      |
| 12    |  |   | ,   | A  | 43     | 210     |
| 13    |  |   | ,   | A  | 32     | 125     |
| 14    |  |   | $-CH_2-C(CH_3)_2$   | A  | 46     | 155-157 |
| 15    |  |   | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH-C(CH_3)_2 \end{array}$ | B  | 9      | 225-230 |
| 16    |  |   | ,   | B  | 41     | 168-169 |
| 17    |  |  | $-CH_2-C(CH_3)_2$   | B  | 56     | 170-173 |

第1表 (つづき)

| 実施例番号 | A   | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | 方法 | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-------|---|---|---|----|--------|---------|
| 18    |  |  | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH-C(CH_3)_2 \end{array}$ | B  | 63     | 145-147 |
| 19    | 直接の結合   |  | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH-C(CH_3)_2 \end{array}$ | B  | 20     | 133-135 |
| 20    | 直接の結合   |  | ,   | B  | 14     | 132-135 |
| 21    |  |  | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH-C(CH_3)_2 \end{array}$ | B  | 20     | 238-240 |
| 22    | $-CH_2-CH_2-$   |  | ,   | A  | 49     | 158-160 |
| 23    | $-CH_2-CH_2-$   |  | ,   | A  | 54     | 130-133 |
| 24    | $-CH_2-S-CH_2-$   |  | ,   | A  | 4      | 126-127 |
| 25    | $-CH_2-S-CH_2-$   |  | ,   | A  | 65     | 39      |
| 26    |  |  | ,   | A  | 39     | 210-211 |
| 27    |  |  | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH-C(CH_3)_2 \end{array}$ | B  | 40     | 254     |



第1表 (つづき)

| 実施例番号 | A   | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | 方法 | 収率 (%) | 融点 (°C) |
|-------|---|---|---|----|--------|---------|
| 28    |  |  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | B  | 56     | 170-173 |
| 29    |  |  | "   | B  | 38     | 204-208 |
| 30    |  |  | "   | B  | 55     | 192-202 |
| 31    |  |  | "   | B  | 31     | 232-233 |
| 33    |  |  | "   | B  | 46     | 96      |
| 34    |  |  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | B  | 5      | 197-199 |
| 35    |  |  | "   | B  | 51     | 62-66   |

例えば下表に示す化合物は、自発的高血圧のラットの血圧を少くとも15mmHgだけ低下させた。依然有効である最低の経口投薬量を示す。

| 実施例番号 | 投薬量 (経口、mg/体重kg) |
|-------|------------------|
| 12    | 10               |
| 13    | 10               |
| 26    | 3                |

特許出願人 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 井堀士 小出誠 平吉



## 第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 C 121/78

149/23

149/42

C 07 D 213/75

405/12

// (C 07 D 405/12

213/00

307/00 )

識別記号

庁内整理番号

7731-4H

6667-4H

6667-4H

7138-4C

7431-4C

⑦発明者 エツケハルト・ニーマース  
ドイツ連邦共和国デー5600ブツ  
ベルタール1インデンビルケン  
51アー

⑦発明者 ハルトムート・シュテーゲルマ  
イアー  
ドイツ連邦共和国デー4010ヒル  
デン・マイデ1アー

⑦発明者 アンドレアス・クノル  
ドイツ連邦共和国デー5600ブツ  
ベルタール1パールケシユトラ  
ーセ15

⑦発 明 者 ベルンバルト・ガルトフ  
ドイツ連邦共和国デー4010ヒル  
デン・ヘンデルシュトラッセ22